

Pharmaceuticals containing pyrazoles for treatment of cerebrovascular disorders.

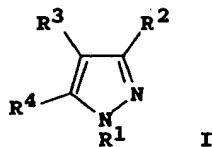
Yamashita, Hiroyuki; Iizuka, Hajime; Kawamo, Hiroshi; Shiga, Yoshio; Yoshioka, Mutsuko; Namekawa, Hiroshi. (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1989), 5 pp. CODEN: JKXXAF JP 01226815 A2 19890911 Heisei. Patent written in Japanese. Application: JP 88-51725 19880307. CAN 112:185827 AN 1990:185827 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

Patent Family Information

Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
JP 01226815	A2	19890911	JP 1988-51725	19880307
JP 08009541	B4	19960131		

Abstract

Pharmaceuticals contain pyrazoles I [R¹ = H, (un)substituted Ph, nicotinoyl; R² = H, (acylated) NH₂, Ph; R³ = H, (acylated) NH₂, cyano, CO₂H, alkoxycarbonyl, CH₂OH, CH₂NH, lower alkyl; R⁴ = H, NH₂, (un)substituted Ph] and their pharmacol. acceptable salts as main ingredients. Refluxing 10.8 g phenylhydrazine, 7.5 g acrylonitrile, and NaOMe in MeOH for 8 h gave 12.5 g 3-amino-1-phenyl-2-pyrazoline, which (5.0 g) was treated with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone in dioxane for 3 h to afford 2.7 g 3-amino-1-phenylpyrazole (II). Administration of II at 25 mg/kg i.p. into rats with brain arterial embolism inhibited 39.4% brain edema. Tablets were formulated from a mixt. contg. II 50, lactose 42, corn starch 45, cryst. cellulose 25, hydroxypropyl cellulose 5, and Mg stearate 3 g.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平8-9541

(24) (44) 公告日 平成 8 年 (1996) 1 月 31 日

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	AAM			
31/44	ABR			
// C 0 7 D 231/12		Z		
231/38		Z		
		B		

請求項の数 1 (全 5 頁) 最終頁に続く

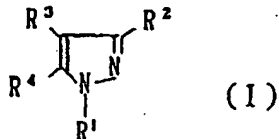
(21) 出願番号	特願昭63-51725	(71) 出願人	999999999 三井東圧化学株式会社 東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 5 号
(22) 出願日	昭和63年(1988) 3 月 7 日	(72) 発明者	山下 博之 神奈川県横浜市栄区飯島町2882
(65) 公開番号	特開平1-226815	(72) 発明者	飯塚 肇 神奈川県平塚市豊原町12-4
(43) 公開日	平成 1 年 (1989) 9 月 11 日	(72) 発明者	川面 博 千葉県茂原市東郷2142
		(72) 発明者	志賀 義男 千葉県市原市番場45
		(72) 発明者	吉岡 睦子 千葉県茂原市東郷1589-9
		(72) 発明者	滑川 宏 千葉県茂原市東郷2100
		審査官	佐野 整博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビラゾール類を主成分とする脳浮腫抑制剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)



(式中、R¹は水素原子、ニコチノイル基、フェニル基または塩素原子、トリフルオロメチル基、メチル基のいずれかで置換されたフェニル基を、R²は水素原子、アミノ基、アシルアミノ基またはフェニル基を、R³は水素原子、アミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヒドキシメチル基、アミノメチル基または低級アルキル基を、R⁴は水素原子、アミノ基、フェニル基または塩素原子、トリフルオロメ

2
チル基、メチル基のいずれかで置換されたフェニル基を示す。) で表されるビラゾール誘導体およびその製薬上許容される塩を主成分とする脳浮腫抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、脳血管障害の新規治療剤、更に詳しくは下記一般式 (I)



(式中、R¹は水素原子、フェニル基、置換フェニル基またはニコチノイル基を、R²は水素原子、アミノ基、アシルアミノ基またはフェニル基を、R³は水素原子、アミノ

BEST AVAILABLE COPY

基、シアノ基、カルボキシル基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基または低級アルキル基を、R'は水素原子、アミノ基、フェニル基または置換フェニル基を示す。)で表されるピラゾール誘導体およびその製薬上許容される塩を主成分とする脳浮腫抑制剤に関する。

〔従来の技術〕

わが国の脳血管障害による死亡率は年々低下し病因別死亡率ではガン、心臓病に続いて3位になっているが、それでも脳血管障害の患者の30~60%が急性期に死亡していると言われている。また生命を取り止めた人でも多くが意識障害、運動障害あるいは知覚障害に苦しめられている。因にわが国における老人性痴呆の50%以上は脳血管障害由来であると言われている。

生命予後の神経障害の多くは急性期の脳虚血に起因しているが、これらの神経障害の治療は症状が固定した慢性期では極めて困難である。従って脳血管障害においては急性期の治療は救命の目的のみならず生命予後の症状を改善する上でも極めて重要である。脳卒中急性期の治療は脳浮腫対策と全身及び頭蓋内の血行動態を調節することにより虚血病巣を保護し、障害の範囲を極力小さくすることに主眼が置かれている。脳浮腫対策としては現在グリセロールの様な高張液の輸液やステロイドの静脈内投与がなされているが、高張液の輸液は体液の電解質のバランスを崩し安く、またステロイド剤は消化管出血等の副作用が強い。

一方、チオペンタール、ペントバルビタール、メホバルビタール等のバルビツレートには脳虚血に対して脳保護作用があることが知られており、(Anesthesiology, 47, 285, 1977)、又臨床にも応用されている(日本臨床、43、185、1985)。

しかしながら、バルビツレートは有効投与量と意識低下、呼吸抑制作用をもたらす投与量が極めて近く、完全な全身管理が可能な施設でしか使用できない。又肝、腎機能障害等の副作用がある。

最近になって、脳虚血に対する脳保護作用を有する薬物としてNizofenoneが上市されたが、この薬物は意識障害の改善作用はあるものの脳浮腫を抑制する作用はない(日本臨床、43、185、1985)。

〔発明が解決しようとする課題〕

脳血管障害急性期の脳浮腫の生成を抑制し、虚血病巣を保護し生命予後の神経症を改善しうる薬物の開発が望まれている。

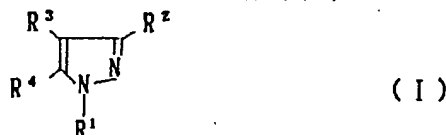
本発明の課題はピラゾール誘導体を用いて脳浮腫の抑制、虚血病巣の保護作用、及び神経症状の改善作用を持つ薬剤を提供することである。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、脳血管障害の臨床像に非常に近くまた、安価で例数を多くとることが可能なラットの中大脳動脈閉塞による局所脳虚血モデル(J.Cerebral Blood F

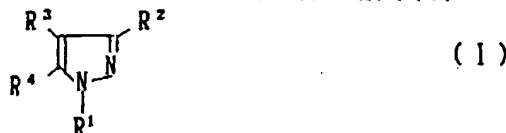
low and Metabolism, 1, 53-60 (1981))を用いて種々の化合物をスクリーニングしたところ、ピラゾール骨格をもつ化合物に虚血性脳浮腫を抑制する作用と脳代謝を改善する作用があることを見出した。

そこで種々の置換基をもつピラゾール誘導体を合成してスクリーニングを行い、一般式(I)



(式中、R'は水素原子、フェニル基、置換フェニル基またはニコチノイル基を、R²は水素原子、アミノ基、アシルアミノ基またはフェニル基を、R³は水素原子、アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基または低級アルキル基を、R'は水素原子、アミノ基、フェニル基または置換フェニル基を示す。)で表されるピラゾール誘導体およびその製薬上許容し得る塩が脳浮腫抑制作用が最も高く、またこのものは虚血によって生成する脳梗塞巣を縮小させることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明の治療剤に用いる化合物は一般式(I)



(式中、R'は水素原子、フェニル基、置換フェニル基またはニコチノイル基を、R²は水素原子、アミノ基、アシルアミノ基またはフェニル基を、R³は水素原子、アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基または低級アルキル基を、R'は水素原子、アミノ基、フェニル基または置換フェニル基を示す。)で表されるピラゾール誘導体であって、次に挙げる化合物を含むが、これに限定されるものではない。

このような化合物の具体例として、3-アミノ-1-フェニルピラゾール、3-アミノ-4-メチル-1-フェニルピラゾール、3-フェニルピラゾール、3-アミノ-5-フェニルピラゾール、3-アミノ-5-(2-メチルフェニル)ピラゾール、3-アミノ-5-(2-クロルフェニル)ピラゾール、5-アミノ-4-エトキシカルボニル-1-フェニルピラゾール、5-アミノ-1-フェニルピラゾール、5-アミノ-4-カルボキシ-1-フェニルピラゾール、5-アミノ-4-シアノ-1-フェニルピラゾール、4-アミノ-1-フェニルピラゾール等が例示される。

これらの化合物の合成例をつぎに示す。

合成例1

(1) 3-アミノ-1-フェニル-2-ピラゾリン

フェニルヒドラジン10.8gを含む80mlのメタノール溶液に28%ナトリウムメトキシド22mlとアクリロニトリル7.5gを加え、8時間還流した。一夜放冷し、水200mlを加え、析出晶を濾取、水洗、乾燥して3-アミノ-1-フェニル-2-ピラゾリンを12.5g (mp164-165°C)を得た。

(2) 3-アミノ-1-フェニルピラゾール

3-アミノ-1-フェニル-2-ピラゾリン5.0gの200mlのジオキサン溶液に、2,3-ジクロル-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン7gを少しずつ2時間で加えた。さらに1時間攪拌後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム溶出)で精製した。さらに、これをエーテル-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、目的物の3-アミノ-1-フェニルピラゾール(化合物No.1)2.7gを得た。mp92~94°C。

合成例2

アセトフェノン6g、辛酸エチル5ml、60%水酸化ナトリウム2gをエーテル100ml中に加えて、さらに0.1mlのメタノールを加え攪拌した。穏やかな自発還流がおさまった後さらに2時間反応した。水50mlを加え、有機層をすて、水層を塩酸性とし、エーテル50mlで抽出した。このエーテル抽出液に、ヒドラジン1水和物1.6gを加え、室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム溶出)で精製し、目的物の3-フェニルピラゾール1.2gを得た。

mp76~78°C。NMR (CDCl₃) δ = 6.56 (1H, d, J = 4H), 7.2~7.8 (6H, m), 11.65 (1H, s)。

合成例3

エトキシメチレンシアノ酢酸エチル16.9gをエタノール50mlに懸濁し、フェニルヒドラジン10gを滴下した。続いて3時間還流した後、エタノールを減圧留去し、残渣をヘキサンで洗浄、濾取、乾燥して目的物18gの5-アミノ-4-エトキシカルボニル-1-フェニルピラゾール(化合物No.10)を得た。

mp102~104°C。

合成例4

エトキシメチレンマロノニトリル2.44gとフェニルヒドラジン2.17gの10mlのエタノール溶液を0.5時間還流した。反応液を氷冷し、析出晶を濾取、乾燥し、目的物の5-アミノ-4-シアノ-1-フェニルピラゾール(化合物No.15)2.5gを得た。

mp138~140°C

合成例5

合成例1に準じて、3-アミノ-1-(2-メチルフェニル)ピラゾール(化合物No.3)油状物、NMR (CDCl₃) δ = 2.58 (3H, s), 3.75 (2H, s), 5.85 (1H, d, J = 4Hz), 7.0~7.8 (5H, m)。

酸塩酸mp126~128°Cを合成した。

合成例6

水素化リチウムアルミニウム2.3gの50mlテトラヒドロフラン懸濁液中に、合成例3で得た3-アミノ-4-エトキシカルボニル-1-フェニルピラゾール4.6gの20mlテトラヒドロフラン溶液を敵下し、室温1時間反応した後、合成例1と同様に処理し、目的物の3-アミノ-4-メチル-1-フェニルピラゾール2.0gを得た。mp86~88°C。NMR (CDCl₃) δ = 1.92 (3H, s), 3.60 (2H, b), 7.2~7.6 (5H, m), 7.49 (1H, s)。

10 以上に示すように本発明で使用する化合物を合成することができる。

また、上記化合物の塩の例としては塩酸塩、磷酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩等がある。

本発明の化合物を脳卒中治療剤として用いる場合、投与量、剤形は化合物の物性、投与対象の症状によって異なるが、成人一日当たり0.05~10gを、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、カプセル剤として経口的に、また座薬、注射剤、輸液用等張液として非経口的に投与できる。錠剤としては本発明の化合物に吸着剤として結晶性セルロース及び軽質無水ケイ酸を加え、更に賦形剤としてトウモロコシ澱粉を加えるか、または本発明の化合物に賦形剤をそのまま加えて調剤することができる。

注射剤にする時は、本発明の化合物を綿実油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、オリーブ油から選ばれる油に溶解させて非水性注射剤とするか、更に本法に水を加え、HCO-60等の界面活性剤の存在下に懸濁液として水性注射剤とすることが可能である。

座薬として使用する時は、本発明の化合物を微粉末にしてウィデッブルW-35(ダイナミル ノーベル ケミカルズ、西ドイツ国)のような基剤に分散溶解して調剤することができる。

〔実施例〕

以下、本発明を実施例により説明する。

実施例1

3-アミノ-1-フェニルピラゾールを有効成分とする錠剤

3-アミノ-1-フェニルピラゾールを50g、乳糖42g、トウモロコシデンプン45gおよび結晶セルロース25gをよく混合した、これにヒドロキシプロピルセルロース5gを水に溶解した液で練合造粒し、50°Cで4時間乾燥する。これにステアリン酸マグネシウム3gを加えて良く混合し、打錠機を用いて一錠当たり200mgの重量で打錠し、錠剤を得る。

実施例2

3-アミノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾールを有効成分とする注射剤

3-アミノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール0.5gを取り、綿実油5.0mlアンプルに封入し非水性注射剤とする。

50 輸液用注射剤としては上述の溶液に界面活性剤として

HCO-60を1.0g加えた溶液を調製し、使用時0.9%生理食塩水200mlに懸濁して使用する。

実施例3

3-アミノ-5-フェニルピラゾールを有効成分とする座薬

3-アミノ-5-フェニルピラゾール10gを取り、ウィテップゾルW-35（ディナミルノーベル ケミカルズ、西ドイツ国）90gに60℃で加熱溶解し、良く混合する。これを鋳型に一個当たり1.5gまたは3.0gになるように流し込み、冷却して固まらせ、座剤とする。

実施例4

（ラットの中大脳動脈閉塞による虚血性脳浮腫に対する*
脳浮腫生成率

$$= \left(1 - \frac{\text{薬物投与群脳水分含量} - 78.9}{\text{対照群脳水分含量} - 78.9} \right) \times 100$$

また、急性毒性の50%致死量LD50はマウスに薬物を腹腔内投与し、投与後48時間までの死亡率から常法により算出した。結果を表-1に示した。

表1の結果から、これらの化合物はラットの中大脳動脈閉塞による脳浮腫を優位に抑制することがわかる。

表 1

化合物 No.	投与量 mg/kg	脳浮腫抑制率 %	急性毒性LD50 (mg/kg)
1	25	39.4	630
2	//	38.8	540
3	//	23.1	710
4	//	16.5	680
5	//	16.7	600
6	//	34.7	680
7	//	15.7	810
8	//	23.5	610
9	//	25.0	540
10	//	10.1	540
11	//	32.2	630

注) *: P<0.05

**: P<0.01

***: P<0.001

*薬物の作用)

ラットの中大脳動脈閉塞は田村等の方法（J.Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1981, 53~60）に従って実施した。即ち、8~10週令の雄性Wistarラットを用い、2%ハロセン麻酔下に左中大脳動脈を閉塞した。薬物を0.5%CMCに懸濁し、中大脳動脈閉塞直後、8時間後、16時間後の計3回腹腔内投与した。中大脳動脈閉塞24時間後にラットを屠殺、脳を摘出し、湿乾重量法にて脳の水分含量を測定した。また同様に中大脳動脈閉塞を施したラットに1日3回生理食塩水を腹腔内投与して対象群とした。評価は対象群の脳浮腫生成率を100%とし、正常脳水分含量を78.9%として、次のように計算した。

前記表において、使用し化合物はつぎの通りである。

- No.1: 3-アミノ-1-フェニルピラゾール、
2: 3-アミノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール、
3: 3-アミノ-1-(2-メチルフェニル)ピラゾール、
4: 3-アミノ-4-メチル-1-フェニルピラゾール、
5: 3-フェニルピラゾール、
6: 1-ニコチンイル-3-フェニルピラゾール、
7: 3-アミノ-5-フェニルピラゾール、
8: 3-アミノ-5-(2-メチルフェニル)ピラゾール、
9: 3-アミノ-5-(2-クロルフェニル)ピラゾール、
10: 5-アミノ-4-エトキシカルボニル-1-フェニルピラゾール、
11: 5-アミノ-4-カルボキシ-1-フェニルピラゾール、

(5)

特公平8-9541

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
C 0 7 D 401/06

識別記号
2 3 1

弁内整理番号

F I

技術表示箇所

(56)参考文献 特開 昭61-53246 (J P, A)

BEST AVAILABLE COPY